

# ANKİLOZAN SPONDİLİTİS'Lİ OLGULARDA SERUM BETA 2 MİKROGLOBULİN DÜZEYLERİ VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Yalçın KEPEKÇİ \*, Can BOĞA \*\*, Fikri BAŞLAMIŞLI \*\*\*, Eren ERKEN \*\*\*\*, Mustafa DEMİRTAŞ \*\*\*\*\*

Anahtar Terimler : Ankilozan spondilitis, Beta 2 Mikroglobulin, Fibrinojen, Bakır, HLA  
Key Words: Ankylosing spondylitis, Beta 2 Microglobulin, Fibrinogen, Copper, HLA

## ÖZET

Ankilozan spondilitisi olan 20 olguda serum beta 2 mikroglobulin düzeyleri MEIA (Microparticle Enzyme Immunoassay) yöntemiyle araştırıldı. Klinik aktiviteleri yönünden iki gruba ayrılan ankilozan spondilitisli olgularda ortalama beta 2 mikroglobulin düzeyleri her iki grupta da kontrol olgulardan farklı bulunmadı ( $p>0.05$ )

Aynı zamanda aralarında bakırın da yer aldığı inflamasyon parametreleri ile beta 2 mikroglobulin düzeyleri arasında iyi bir korelasyon saptanamadı. HLA B27 pozitif olgularda ise hafifçe azalmış beta 2 mikroglobulin düzeyleri saptandı.

Sonuçta ankilozan spondilitisli olgularda, beta 2 mikroglobulin düzeylerinin hastalığın tanısında ve aktivitesini göstermede iyi bir parametre olmadığı kanaatine varıldı.

## SUMMARY

**Serum Beta 2 microglobulin levels in ankylosing spondylitis and disease activity**

Serum levels of beta 2 microglobulin were investigated in patients with ankylosing spondylitis by the use of microparticle enzyme immunoassay (MEIA) method. Patients were divided to two groups according to their clinical activities.

Serum beta 2 microglobulin levels in ankylosing spondylitis were not statistically different from the values of controls ( $p>0.05$ ) and correlated with no variable investigated (serum fibrinogen, ESR, Serum copper, CRP). Beta 2

---

\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hast. ABD. Yrd.Doç.Dr.  
\*\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hast. ABD. Doç.Dr.  
\*\*\* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hast. ABD. Yrd.Doç.Dr.  
\*\*\*\* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmunoloji Bilim Dalı. Prof.Dr.  
\*\*\*\*\* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bilim Dalı. Doç.Dr.

microglobulin levels were not significating decreased in the B27 positive group with AS compared with the B27 negative group.

In summary, serum beta 2 microglobulin levels seem not to be a good marker in the diagnosis of disease and its activity of AS.

## GİRİŞ

Beta 2 microglobulin ( $B_2m$ ) çekirdekli hücrelerin yüzeylerinde yer alan ve major histocompetibilite (HLA) kompleksinin hafif zinciri olarak tanımlanan bir proteindir (1,2).  $B_2m$  aynı zamanda çok az miktarda serumda da bulunur (1). Normal kişilerde serum düzeyleri stabil iken, böbrek yetmezliğinde ekskresyonu azaldığından kanda artar (1,3). Neoplastik hadiselerde kan dolaşımına fazla miktarda salınır. Travmada da fazla miktarda salındığından kan düzeyi artar (4). Serum düzeylerinde  $B_2m$  artışı böbrek tutulumu olan ve olmayan sistemik lupus eritematosus (SLE), romatoid artrit (RA) ve sjogren sendromlu hastalarda bildirilmiştir (3,5). RA' da bu proteinin sinoviyal sıvı düzeylerinde artabileceği bildirilmiştir. RA' da hastalığın aktivitesi ile serum düzeylerindeki artış arasında iyi bir korelasyon olduğu iddia edilmektedir (3).

Seronegatif bir hastalık olan (antilozan spondilitis (AS) de ise  $B_2m$  düzeyleri ve hastalığın aktivitesi ile ilişkisi bakımından görüş ayrılıkları olduğundan, bu çalışmada AS'li olgularda  $B_2m$  düzeyleri ve hastalığın aktivitesi ile ilişkisi araştırılmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından New York kriterlerine göre AS tanısı konmuş, böbrek fonksiyonları normal olarak değerlendirilen 20 hasta çalışmaya alındı. Olguların hepsi erkekti ve yaşları 28-69 ( $49.5 \pm 12.2$ ) arasında ve hastalık süreleri 10-35 ( $19.2 \pm 15.4$ ) arasında değişmekteydi. Olguların hastalık öyküleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldıktan sonra olgular klinik durumlarına göre iki gruba ayrıldılar. Sabah sertliği ve periferik eklemlerinde tutulum olan, non steroid al antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) alan 12 olgu grup I, sabah sertliği olmayan, periferik eklem tutulumu bulunmayan, NSAİİ kullanılmayan 8 olgu ise grup II olarak tanımlandılar. Aynı yaş grubunda olan 24 sıhhatli kişi kontrol grubu olarak alındılar. Rutin biyokimyasal incelemeler yanında tam kan sayımı, Westergren yöntemi ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP ve serum fibrinojen düzeyleri ölçüldü.

Serum fibrinojen değerleri Diagnostica STAGO ST2 marka cihazda koagülometrik yöntem ile Fibri-Prest Kiti kullanılarak ölçüldü (6). Olguların HLA tiplendirilmesi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmunoloji laboratuvarında lenfositotoksinite yöntemi ile Behring HLA B5 antiserumu (Behring Werke AG, Marburg, Ch-B lot No.0205050) kullanılarak yapıldı (7).

AS'li olgularda serum  $B_2m$  düzeyleri MEIA (microparticle enzyme

immunoassay) yöntemi ile IMx B<sub>2</sub>microglobulin kiti (no.201-20) kullanılarak ölçüldü (1).

**Çalışmaya almama kriterleri;** böbrek rahatsızlığı olanlar, malinensi şüphesi olanlar son günlerde travma geçirenler çalışmaya alınmadılar.

**İstatistik :**Gruplar arasındaki istatistiksel kıyaslama için **Mann-Whitney U** testi ve farklı değişkenler arasında lineer regresyon testi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan AS'li olgulardaki B<sub>2</sub>m düzeyleri ile kontrol olgulardaki değerler arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunamadı (p>0.05). Ortalama B<sub>2</sub>m düzeyi grup I'de 1.7±0.6 mg/Lt., grup II'de 1.9±0.7 mg/Lt. kontrol olgularda ise 1.3±1.1 mg/Lt. olarak bulundu.

Serum B<sub>2</sub>m düzeyleri hem grup I hem de grup II'de, hastalığın aktivitesi yönünden çalışılan inflamasyon parametreleri (serum fibrinojen, CRP, Serum bakır, ESR) ile iyi bir korelasyon göstermedi (Şekil 1,2,3,4).

HLA B27 pozitifliği saptanan AS'li olgular ile çalışılan laboratuvar değerleri arasındaki ilişki ele alındığında serum B<sub>2</sub>m düzeyi HLA B27 pozitif grupta bir miktar düşük buna karşılık serum bakır yüksek bulundu. Buna rağmen çalışılan parametrelerdeki değişimler istatistiksel yönden önemli bulunmadı(p>0.05) (tablo I).

Çalışmadaki laboratuvar değerleri ile HLA B27 pozitifliği arasındaki ilişki.

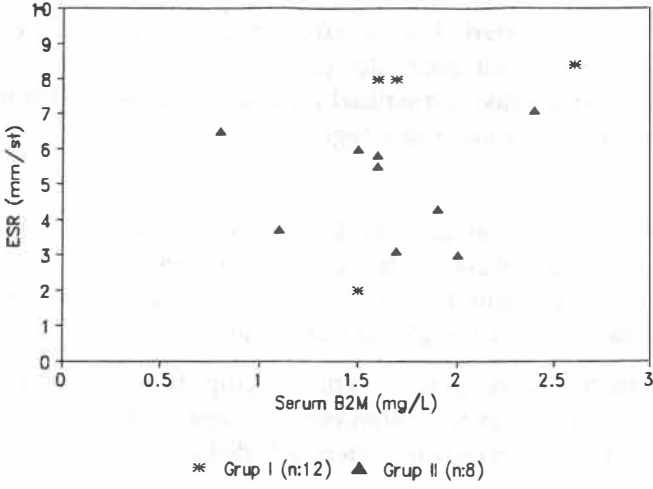
Tablo I. HLA B27 pozitifliği ile çalışmadaki laboratuvar değerlerinin ilişkisi

Değişkenler	HLA B27 (+) n:8 Ortalama (Standart hata)	HLA B27 (-) n:12 Ortalama (Standart hata)	Kontrol grubunun normal değerleri Ortalama (Standart hata)
B <sub>2</sub> m(mg/L)	1.4±0.6	1.6 ± 0.4	1.3±1.1
ESR (mm/st)	31.5±20.6	23.8±18.4	-
Serum Fibrinogen (g/dlt)	5.6±1.2	6.1±1.3	-
Serum bakır (µg/L)	74.0±21.4	64.1±22.5	94.2±14.5

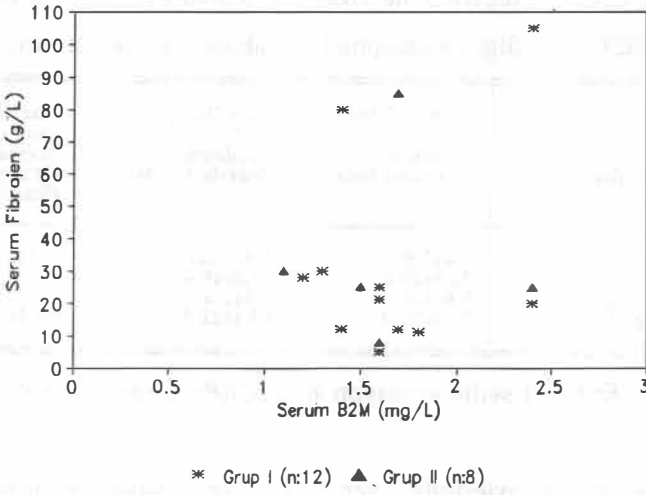
ESR : Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C reaktif protein

## TARTIŞMA

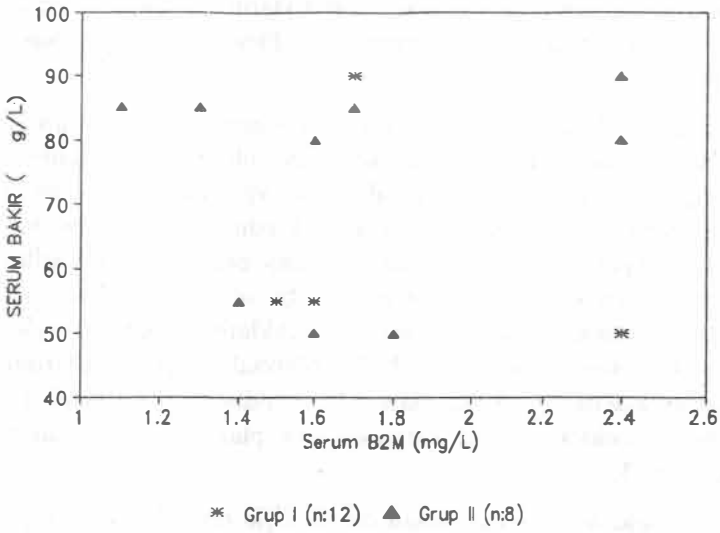
Çekirdekli hücre yüzeylerinde yer alan ve major histokompatibilite kompleksinin bir ürünü olan B<sub>2</sub>m'e karşı antiserumlar kullanıldığı zaman T hücreleri fonksiyonlarında inhibitör etkiler, buna karşılık B hücre fonksiyonlarında ise stimülatör etkiler ortaya çıkabildiği yazılmıştır (8,9). Aynı zamanda B lenfositlerinde mitojenik etkiler oluşabilmektedir (5,10). Serumda çok az miktarda B<sub>2</sub>m bulunduğu ve normal kişilerde bu değerlerin stabil olduğu bildirilmesine karşılık, böbrek yetmezliğinde ve lenfosit üretimi ve



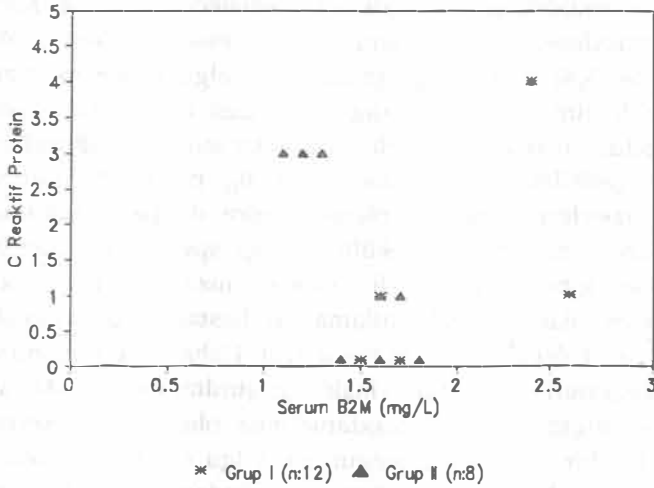
Şekil 1. Serum beta 2 mikroglöbulin düzeyi ile ESR arasındaki ilişki



Şekil 2. Serum beta 2 mikroglöbulin düzeyi ile Serum Fibrinojeni arasındaki ilişki



Şekil 3. Serum beta 2 mikroglobulin düzeyi ile Serum Bakır arasındaki ilişki



Şekil 4. Serum beta 2 mikroglobulin düzeyi ile C Reaktif Protein arasındaki ilişki

aktivitesinin artmış olduğu hastalıklarda yüksek serum  $B_2m$  düzeylerinin saptanabileceği bildirilmektedir (1,3,11). Akut lenfoblastik lösemide, non hodgkin lefomalarda, plazma hücresi hastalıklarında, graft versus host hastalığının seyri sırasında yüksek serum  $B_2m$  düzeylerinin oluşması örnek olarak verilebilir.

Otoantikör teşekkülü ile ilişkili sistemik lompus eritematosus, romatoid artrit, sjögren gibi hastalıklarda ise böbrek tutulumu olmadan da yüksek  $B_2m$  düzeylerinin saptanabileceği ve bu hastalıklarda aynı zamanda  $B_2m$  'e karşı antikörlerin de tespit edilebileceği haber verilmektedir (3,12). Romatoid artritte bu proteinin sinoviyal sıvı düzeylerinde de artış olabileceği bildirilmiş, bu artışın hastalığın aktivitesi ile de korele olduğu iddia edilmiştir (13). Oto antikör teşekkülü ile ilişkili yukarıda yazılan hastalıklarda serum düzeylerindeki artışı izah etmek kolay olmuştur (3,12,13). Normalde glomerullardan filtre edilebilecek kadar küçük molekülü olan  $B_2m$ , kendisine karşı oluşan antikör ile birleştiğinde böbreklerden süzülememekte ve plazma düzeylerinin arttığı iddia edilmektedir (3).

Antikör seviyesindeki artış ile  $B_2m$  arasında bir ilişki olmadığından (3) ve aynı zamanda, otoantikör oluşumunun söz konusu olmadığı hastalıklarda da  $B_2m$  düzeylerinin yükseldiğinden (3) bu açıklamanın her zaman doğru olmayabileceğini ya da ilave mekanizmaların söz konusu olabileceği düşünülmelidir.

AS'de ise yüksek serum  $B_2m$  düzeyleri olabileceği rapor edilmiştir. Otoantikör teşekkülü ile ilişkili olmayan AS'de bu durum kolayca açıklanamamaktadır. Her ne kadar AS'de de lenfosit anormalliklerinin olabileceği IgA ve kompleman düzeylerinin artabileceği, IgG sınıfı RF müspetliğinin olabileceği bildirilmekteyse de (3,8), diğer bir çalışmada AS'li olgularda  $B_2m$  düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığı ve hastalığın aktivitesi ile de  $B_2m$  düzeylerinin ilişkili olmadığı bildirilmektedir (14). Bu çalışmalar sınırlı olduğundan konuya yeterince açıklık getirilmemiştir. Ancak HLA  $B_{27}$  pozitifliği bulunan AS'li olgularda  $B_2m$  düzeylerinin negatif olanlara göre düşük olduğunun tespit edilmesi (2,3).  $B_2m$ ' nin HLA molekülüne karşı spesifik bir immün cevap olduğunu destekler gibi görünmektedir. Çalışmamıza akut faz reaktanlarına ilave bir parametre olarak kronik inflamatuvar hastalıklarda yükselebileceği bildirilen serum bakır değerleride alınmıştır (15). Daha önce  $B_2m$  düzeyleri ile serum bakır değerleri arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Ancak bizim çalışmamızda da, diğer akut faz reaktanlarında olduğu gibi serum bakır değerlerinde de iyi bir ilişki saptanamamıştır. Olgu sayısı istenilen düzeyde olmasada bizim sonuçlarımız Wendling ve arkadaşlarının (14) 28 olguda yaptıkları çalışma ile uyumlu bulunmuştur.  $B_2m$  düzeylerinin hem klinik hem de laboratuvar olarak hastalığın aktivitesini yansıtmadığı kanaatine varılmıştır. Aynı zamanda istatistiksel olarak kontrol değerlerinden de farklı

bulunmamıştır. Çalışmamızda HLA B27 pozitifli bulunan AS'li olgularda B<sub>2m</sub> düzeylerinin hafifçe düşük bulunması literatürü desteklemektedir.

Sonuç olarak, AS'li olgularda hem tanı hem de hastalığın aktivitesinin gösterme bakımından B<sub>2m</sub> düzeylerinin iyi bir işaretleyici olmadığı çalışmamızdan anlaşılmaktadır. Ancak HLA ile ilişkilerinin daha iyi irdelenebilmesi için yeni araştırmalar planlanabileceğini düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

- 1.Evrin PE, Wibell L. The serum levels and urinary excretion of B2 microglobulin in apparently health subjects. Scand J Clin lab invest 29:69, 1972
- 2.Konenkov VI., Prokofev VF., Glazysheva Ilu., et al Changes in the levels of soluble HLA antigens and their light chains (beta 2 micro globulin) in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus Ter Arkh 58 (7):57-9, 1986
- 3.Curry R., Then J., Shelborne C., et al. Antibodies to elevations of beta 2 microglobulin in the serum of ankylosing spondylitis patients Arth.Rheumatol 25(4),375-380, 1982
- 4.Rodriguez M., Lira P., Foredori A., et al Beta 2 microglobulin in some hematologic neoplasms. Rev Med Chil 116(6), 538-42, 1989
- 5.Meryhow NL, Zoschke DC., Messner RP. Anti beta 2 microglobulin antibodies in systemic lupus erythematosus and ankylosing spondylitis: effects on in vitro lymphocyte function, J Rheumatol 13:83-9,1986
- 6.Clauss A: Gerinnung physiologische schnellmethoden Zur Bestimmung des Fibrinogens. Acta Haematol: 17,287-41, 1957
- 7.Terasaki PI: Microdroplet Lymphocyte cytotoxicity test in: Ray JG, Hare DB, Pederson PD and Mollaly DI (Edg) Manual of Tissue Typing Techniques DHEN Publication Bethesda, 1975 No(NH) 76-545, pp.69-80.
- 8.Fan PT., Clements PJ., Yu DTY., et al Lymphocytes abnormalities in ankylosing spondylitis Ann Rheum Dis 36:471-473, 1977
- 9.Vincent C., Robert M., Revillard JP. Effect of anti B 2 microglobulin antibodies on human lymphocytes. Cell Immunol 18, 152-166,1975
- 10.Ostberg L., Lindblom JB, Peterson PA, B2 microglobulin on the cell surface specificity of inhibition of the mixed leukocyte reaction and mitogenic properties of antibodies against the two HLA polypeptide chains . Eur Immunol 6:108-113, 1976
- 11.Norfolk DR., Forbes MA., Cooper EH., et al Change in plasma beta 2 microglobulin concentrations after allogeneic bone marrow transplantation. J Clin Pathol 40(6), 657-62, 1987
- 12.Weissel M, Scherak V., Fritzsche H., et al Serum Beta 2 microglobulin and SLE Arthritis Rheum 19,968,1976
- 13.Todesco S., Punzil I., Montanaro D., et al Beta 2 microglobulin in synovial fluid in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 7:553-8, 1980
- 14.Wendling D., Guidet M. Serum beta 2 microglobulin in ankylosing spondylitis (letter) J.Rheumatol 16(10), 1399, 1989
- 15.Sorensen R.J.R.: Anti-inflammatory, anti-ulcer and analgesic activities of copper complexes offer a pharmacological approach to treatment of rheumatoid arthritis. Current trends in trace elements research. Chazot G, Abdullah M, Arnond P (Eds) 1989. Smith Gordon and Company Limited, pp.154-61.
- 16.Hallgren R., Feltelius N., Lindh U: Redistribution of minerals and trace elements in chronic inflammation - a study on isolated blood cells from patients with ankylosing spondylitis. J Rheumatol: 14(3): 548-53. 1987